

編號：CCMP95-RD-006

三氧化二砷治療狼瘡腎炎的研發

江伯倫

國立台灣大學

摘要

全身性紅斑是全身性自體免疫疾病的主要代表疾病，主要是會產生許多自體抗體來對抗自己的組織，如紅血球、血小板、關節和腎臟等，而產生各種器官的破壞。其中最會影響到患者預後的器官便是腎臟，許多患者便是因為腎臟受到侵犯後而導致慢性腎絲球腎炎，最後甚至因為腎臟衰竭和尿毒症死亡。目前應用在全身性紅斑狼瘡的治療主要是類固醇或是一些免疫抑制劑，基本上還是會造成相當嚴重的副作用。所以開發中草藥應用到全身性紅斑狼瘡的治療，一直有相當多的研究者致力於這方面的研究。而三氧化二砷自古以來被應用到中醫應用上，雖然經由口服的方式給予時可能會導致毒性，但是利用其他方式給予時便可能有治療的效果。同時，三氧化二砷已被發現對血管的增生可能會有抑制的效果，而腎絲球發炎時也會與血管的發炎和增生有關，所以在此一計畫中將利用三氧化二砷來治療狼瘡小鼠，以了解是否可以有效地抑制自體抗體的製造，同時也達到改善腎臟發炎的情形。

因此，我們將利用三氧化二砷經由腹腔內注射的方式來治療 NZB/W F1 小鼠，了解其可能的治療效果，尤其是針對腎臟部份的病理變化。如果治療有效時，我們將進一步研究其機轉，包括血管增生的情形和血中相關發炎性細胞激素的濃度。經由此一動物模式的建立，可以利用來研發更多種中草藥應用到全身性紅斑狼瘡治療上的應用。

在此一研究計畫中我們是利用三氧化二砷來進行狼瘡小鼠的治療，在會引起狼瘡的NZB/W F1 小鼠利用腹腔內注射的方式給予三氧化二砷，結果發現三氧化二砷可以有效地降低自體抗體的濃度，而且可以有效地減輕蛋白尿，而且可以延長小鼠的生命期。同時，我們也進一步研究三氧化二砷的可能機轉，發

現在小鼠體內的B細胞會明顯地降低。因此可能三氧化二砷的機轉是能夠抑制一些特定的免疫細胞，再經由免疫細胞的抑制而達到改善自體免疫反應的效果。

關鍵詞：腎炎、全身性紅斑狼瘡、三氧化二砷

Number: CCMP95-RD-006

Application of Arsenic Trioxide for the Treatment of Lupus Nephritis

Bor-Luen Chiang

National Taiwan University

ABSTRACT

Arsenic trioxide has been used therapeutically for approximately 2,400 years as a part of Chinese medicine. It is historically the poison and most common side effects are gastrointestinal and most inorganic arsenic after ingestion is eliminated rapidly in the urine. Arsenic trioxide has many effects on cells. It can not only induce apoptosis, but also has anti-proliferative activity. It even can inhibit angiogenesis. However, it has different mechanisms to control these effects. Arsenic trioxide may interact with targeted proteins which contain closely spaced cysteine residues. Arsenic trioxide may alter the function of several enzymes and molecules of cell signaling, such as AP-1 and result in increasing downstream molecule activity. Inflammatory signal transduction was also blocked by arsenic trioxide, which can inhibit IKK, which is required for activation of the proinflammatory transcription factor NF- κ B. In therapy, arsenic trioxide is currently FDA-approved for treating chronic or acute leukemias. It is also used in clinical trials to evaluate its efficacy for treating multiple myeloma and a variety of solid tumors. In this proposal, we like to establish an animal model of lupus for the study of Chinese traditional drugs.

We treated NZB/NZW F1 (BWF1) lupus prone mice intraperitoneally with different dose of arsenic trioxide three times a week for three months. The effects of arsenic trioxide on the level of autoantibody against double-stranded DNA (dsDNA) or single-stranded DNA (ssDNA) and interleukin-10 (IL-10) in serum

were detected by ELISA, the severe glomerulonephritis (GN) was determined by multistix, the renal histopathology was observed by immunofluorescence, and the change of peripheral lymphocytes subpopulation was analyzed by flow cytometry.

Administration of arsenic trioxide decreased the level of anti-dsDNA antibody in lupus mice. In addition, alleviation of proteinuria and prolonged life span was also noted in the mice receiving arsenic trioxide treatment. Furthermore, we also found that the percentage of peripheral T cells increased; however, the percentage of B cells in peripheral blood decreased significantly after treatment and so did the level of IL-10 in serum.

Arsenic trioxide can decrease anti-dsDNA antibody level and alleviate disease severity of lupus mice. We believe the result here will provide an excellent model to study the therapeutic effect of Chinese traditional drugs, such as arsenic trioxide, on the disease development of lupus in the future.

Keywords : systemic lupus erythematosus, arsenic trioxide, nephritis

壹、前言

全身性紅斑狼瘡的主要特徵是對自體抗原的耐受性喪失，所以會製造許多種不同的自體抗體 (Tan et al 1997; Steinberg et al 1990)。這些自體抗體大多是認識一些細胞內的大分子，包括核小體和小核糖蛋白等。其中如抗 DNA 抗體被認為會導致病理變化，所以在疾病的發生上扮演了一個重要的角色 (Amoura et al 1994; Minota et al 1996; Mohan et al 1993; Morino et al 1995)。這些抗 DNA 抗體會導致如腎臟的病變，甚至會造成慢性腎衰竭而因為尿毒症死亡。目前對全身性紅斑狼瘡的治療主要是以類固醇和免疫抑制劑為主，但是這些治療藥物還是無法讓疾病完全好起來，同時也有著相當高的副作用。因此，在全身性紅斑狼瘡還是需要積極發展出更新的治療 (Marino et al 2000)。我們研究室在過去幾年將全身性紅斑狼瘡的 T 細胞抗原找出來，同時利用 T 細胞認識的組織蛋白 (histone) 的 peptide 來進行治療，結果在紅斑狼瘡小鼠得到相當不錯的療效 (Jouanne et al 1999; Suen et al 2004)。但是，這類的療法需要針對每個患者分別找出其主要的抗原決定位，所以在實際的應用上受到限制 (Harrison et al 2000; Kaliyaperumal et al 1999)。所以在全身性紅斑狼瘡還是非常需要發展出新的治療方法，讓患者能夠在較少的副作用下得到較好的治療。

目前有好幾種狼瘡小鼠的動物模式，包括 NZBxNZW F1、NZB.bm12、MRL.lpr/lpr 和 NZBxSWR F1 小鼠，這些小鼠都會發展出抗 DNA 抗體，也會因為腎臟受到侵犯而導致腎衰竭 (Chiang et al 1990)。其中又以 NZBxNZW (NZB/W) F1 小鼠的病程最接近人類的疾病，這些小鼠大約在四個月大時會開始發展出抗 DNA 抗體，而且隨著年紀增加而升高。同時，會在六個月大時開始出現蛋白尿的情形，最後也會出現尿毒症而死亡。而與人類的全身性紅斑狼瘡最類似的是主要發生在雌鼠，而雄鼠的發病率及生命期明顯地要比雌鼠來得長。所以本研究計畫先將利用 NZB/W F1 小鼠作為全身性紅斑狼瘡的動物模式來進行中醫藥的研究，以了解是否能夠開發出有效的中藥應用到狼瘡的治療。

目前對紅斑狼瘡的機轉雖然還不是完全了解，但是有研究顯示在 NZB/W F1 小鼠可以觀察到 B 細胞不正常的活化，而導致大量抗體的製造 (Atkinson et al 1985; Chen et al 2001; Klinman et al 1993)。但是，在造成紅斑狼瘡病變的抗體幾乎大部分都是 IgG，顯示其中也是需要 T

細胞的參與，才能夠使得這些自體抗體進行抗體的同型轉換(Burlingame et al 1993；Rozzo et al 1994)。進一步的研究也顯示這些參與的 T 細胞可能是以第二型 T 輔助細胞為主，所以會製造出較多的抗體 (Cawley et al 1993；Chen YC et al 1997；Hahn et al 2001；Lin et al 1995)。而在疾病的後期，則是因為這些抗體造成組織的破壞，所以一些發炎性細胞激素便可能參與其中。所以，目前對全身性紅斑狼瘡的研究都顯示，雖然其中有遺傳的因素參與其中，但是仍然是一個多因子遺傳的形式，會有相當多種免疫細胞參與其中 (Chused et al 1987；Steinberg et al 1990；Tan et al 1997；Theofilopoulos et al 1989)。

砷是一種可能在土壤、水和空氣中便可以找到的半金屬。但是在自然界中很少以純化的形式存在。通常會出現大蒜味和具有毒性。砷可能以有機型或是無機型存在。通常，砷會與硫形成複合物為紅色砷， As_2S_2 ，稱為 realgar，和黃砷， As_2S_3 ，也稱為 orpiment。如果將 As_2S_2 加熱，則會產生 As_2O_3 ，又被稱為白砷 (Miller et al., 2002)。這些三價的砷化物，包括 sodium arsenite 和溶解性較高的三氧化二砷，會與許多帶有巰基的蛋白加以作用。多價的砷化物則是與粒線體的氧化去磷酸作用有關。三氧化二砷作為醫藥來使用已經有大約 2,400 年的歷史。以前曾被用來當作毒藥，最常見的副作用為腸胃道的作用，而大多數非有機的砷會迅速地在尿中排出。有少部份會被甲基化成為 mono-和 di-methylarsenic acid 此一步驟被稱為生物轉換。雖然此一步驟被認為是去毒反應，但是部份有機砷的代謝物還是與砷的細胞毒性有關 (Bernstam et al., 2000)。

三氧化二砷對細胞有許多作用。它不只會誘發細胞凋亡，同時也會有抑制增殖的能力。也被發現會抑制血管增生 (Miller et al., 2002)。但是，調控這些作用的機轉似乎都不同。三氧化二砷可能會與含有高量 cysteine 的蛋白作用，一些含有高量 cysteine 的蛋白和 thiol 基的蛋白可能都是砷作用的對象。三氧化二砷可能會影響到數個酵素和如 AP-1 之類的訊息傳導因子而影響到下游的分子活性。三氧化二砷也可能會抑制 IKK 的活性，而這是 NF- κ B 轉錄因子所必須的，而抑制發炎性訊息的傳導。Caspases 被認為是與細胞凋亡有著密切關係的 cysteine 蛋白酶，砷的接觸似乎可以在試管和體內都可以活化這些 caspases。此外，砷也被認為會影響如 tubulin 之類細胞骨架的主要成份，而導致在細胞分裂時紡錘的形成有問題而促進細胞凋亡 (Uslu, et,al., 2000)。

目前三氧化二砷已經被 FDA 通過允許應用在慢性或是急性白血病的治療。在臨床上目前也被評估用來治療多發性骨髓瘤（multiple myeloma）和其他肉瘤（Anderson et al., 2002）。但是目前還很少看到三氧化二砷應用到其他疾病的治療上，尤其是在一個至今仍然沒有非常有效的藥物的自體免疫疾病，所以此一研究將可以幫助我們將中醫藥的研發應用一個與之前較為不同的一個領域上。

貳、材料與方法

一、小鼠

NZB/NZW F1 的雌鼠購自 Jackson Lab 或是台大醫學院的動物中心。這些動物被飼養於台大醫學院動物中心，以 12 小時輪流的方式控制其光線。在本次實驗的動物實驗，經台大醫學院的動物管理委員會審查通過。

二、注射治療

五個月大的 NZB/NZW F1 將分成三組，每組六隻。每組小組分別經由腹腔靜脈注射的方式給予不同劑量的三氧化二砷。小鼠在接受治療前一週和治療後分別經由眼窩後採血的方式抽血。Group A 小鼠接受 PBS 注射作為控制組。Group B 和 C 小鼠分別接受 2.5mg/kg 和 5mg/kg 的三氧化二砷的注射。

三、自體抗體的 ELISA

血清中的抗 dsDNA 和 ssDNA 抗體分別利用標準的 ELISA 來加以測定。簡單來說，將 10 μ g/mL of mBSA (methylated BSA) 覆蓋於 96-well plate 上靜置於 4 $^{\circ}$ C 隔夜再加入 7.5 μ g/mL 的 ssDNA 和 dsDNA。SsDNA 是將 DNA 加熱處理 20 分鐘後置於冰上 20 分鐘。在 4 $^{\circ}$ C 隔夜靜置後，會進一步利用 PBST 加以清洗，再於 4 $^{\circ}$ C 靜置隔夜。要測定抗體濃度時，將取得的血清加到適當的 well 中，在 37 $^{\circ}$ C 靜置 45 分鐘後再於室溫靜置 10 分鐘。我們也利用抗-DNA 單株抗體融合瘤，10F10 細胞株，來作為陽性對照。而在這些處理後我們會再加入 horseradish peroxidase (HRP) -conjugated anti-mouse-chain-specific 抗體。最後再加入顯色的 2,2'-azino-bis-3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid (ABTS) 溶液來當成 peroxidase 的受質，而反應最後利用 10%SDS 來終止。而其中的吸光度則是利用 405nm 的吸光來加以分析。抗-DNAIgG 的濃度是跟單株抗體 10F10 的 ELISA units (EU/mL) 來表示。由 74ng/mL of 10F10 單株抗體產生的 OD 值定義為 1 EU/mL for anti-DNA IgG。

四、蛋白尿

由 17 週開始便進行蛋白尿的測定，主要是利用 multistix (Bayer, Auckland, New Zealand) on a scale of 0 to 4+, where 0/trace=negative, 1+=30, 2+=100, 3+=300, and 4+=over 2,000mg/dL。蛋白尿在 2+以上定義為出現嚴重的腎絲球腎炎。

五、腎臟的病理切片檢查

為了進一步了解三氧化二砷是否能夠改善狼瘡小鼠腎臟發炎的情形，我們將由小鼠身上取下的腎臟利用福馬林加以固定後，再進一步固定後進行 H&E 染色，以檢查腎臟的受侵犯情形。

此外，有部份的腎臟組織將置於 OCT 中，利用來進行冷凍切片，以了解是否有抗體和補體的沈積。所以利用冷凍切片機將腎臟組織切成 5 μ m 的切片，再利用有螢光的抗小鼠 IgG 和 C3 的抗體來與組織切片一道培養，再利用螢光顯微鏡來觀察。

六、血中發炎性細胞激素的濃度測定

為了進一步了解三氧化二砷是否可以有效地抑制體內發炎激素的製造而達到改善疾病的目的，所以我們也會進一步測定如 IL-1、IL-6 和 TNF-a 在血中的濃度。這些由小鼠身上取得的血清將利用 sandwich-ELISA 的方法來測定相關細胞激素的濃度。

七、利用螢光流體計數儀來分析免疫細胞的數目

我們進一步以螢光流體計數儀來分析血液中 T 細胞和 B 細胞的數目，以了解經過三氧化二砷的治療是否會改變小鼠體內的免疫細胞數目，進一步影響到病情。

參、結果

一、經三氧化二砷治療過的小鼠體內抗 DNA 抗體的濃度

在 NZB/W F1 的小鼠其抗 DNA 抗體會隨著其年紀的增加而逐漸升高（圖 1），而這些 NZB/W F1 小鼠則接受一週三次腹腔內注射的三氧化二砷，持續兩個月的期間（圖 2A）。在接受三氧化二砷治療的小鼠則可以觀察到其抗體逐漸下降，而且比起接受 PBS 治療的小鼠有統計上的意義（圖 2B）。

二、狼瘡小鼠的蛋白尿與存活率

在接受三氧化二砷治療的小鼠可以觀察到其蛋白尿的嚴重度較低（圖 3A），同時其存活率也來得較長（圖 3B）。由這些研究結果顯示接受三氧化二砷治療的小鼠的確可以觀察到狼瘡病情改善，顯示三氧化二砷的確有治療的效果。

三、狼瘡小鼠的腎臟病理變化

這些接受三氧化二砷治療的小鼠，其腎臟也進一步利用螢光的檢查來測定是否有抗體及補體的沉積（圖 4）。

四、周邊血液的免疫細胞分析

為了了解三氧化二砷是否會影響到這些狼瘡小鼠的免疫細胞，我們將固定來抽血和分析小鼠血中的免疫細胞數目。其結果顯示在接受三氧化二砷治療的狼瘡小鼠，可以觀察到B細胞的數目下降，而相對的，CD4 陽性和CD8 陽性的T細胞數目都有上升的情形（圖 5）。

五、狼瘡小鼠血中 IL-10 的濃度

我們在取得狼瘡小鼠的血後，分別測定其血液中細胞激素濃度，其中包括 IL-1、IL-6、TNF-a 和 IL-10 等細胞激素。結果發現 IL-1、IL-6 和 TNF-a 等濃度都沒有明顯的變化；但是 IL-10 的濃度在接受三氧化二砷治療的狼瘡小鼠卻有明顯增加的趨勢（圖 6）。

肆、討論與建議

在此一研究計畫中我們是利用三氧化二砷來進行狼瘡小鼠的治療，在會引起狼瘡的 NZB/W F1 小鼠利用腹腔內注射的方式給予三氧化二砷，結果發現三氧化二砷可以有效地降低自體抗體的濃度，而且可以有效地減輕蛋白尿，而且可以延長小鼠的生命期。同時，我們也進一步研究三氧化二砷的可能機轉，發現在小鼠體內的 B 細胞會明顯地降低。因此可能三氧化二砷的機轉是能夠抑制一些特定的免疫細胞，再經由免疫細胞的抑制而達到改善自體免疫反應的效果。

伍、結論

一、計畫之新發現或新發明

在此一研究計畫中我們順利地利用狼瘡小鼠的模式研究三氧化二砷對治療這些小鼠的效果，結果發現三氧化二砷可以應用來治療全身性紅斑狼瘡。這項研究結果是以前未有人報告過，對三氧化二砷的研究結果來說，是個新的發現。

二、計畫對民眾具教育宣傳或中醫藥從業人員之繼續教育成果

經由此一研究結果，可以讓民眾和中醫藥從業人員了解，如果能夠建立各種評估方法，還是能夠有效地評估這些相關的中醫藥應用到疾病治療的效果。

三、計畫對醫藥衛生政策之具體建議

長期以來，傳統的中醫學在本地雖然應用在患者身上已經有相當長久的時間，但是還是未得到政府單位更多的重視。再看一下同是亞洲國家的韓國，即使使用的草藥其實也是源自中國，但是他們反而更加努力，建立各種能夠評估的科學方法來將這些中草藥推上國際舞台。而這些老祖先流傳下來的中草藥，其實是我們相當重要的資產，我們應該花更多時間來研發這些中草藥才是。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會，計畫編號 CCMP95-RD-006 供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此致謝。

陸、參考文獻

1. Robson MG, Walport MJ. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Allergy* 2001; 31(5): 678-85.
2. Singh RR. SLE: translating lessons from model systems to human disease. *Trends Immunol* 2005; 26(11): 572-9.
3. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. A disease with a complex pathogenesis. *Lancet* 2001; 358 Suppl: S65.
4. Kotzin BL. Systemic lupus erythematosus. *Cell* 1996; 85(3): 303-6.
5. Munoz LE, Gaipal US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, et al. SLE--a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(9): 1101-7.
6. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56(7): 481-90.
7. Douer D, Tallman MS. Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2396-410.
8. Antman KH. Introduction: the history of arsenic trioxide in cancer therapy. *Oncologist* 2001; 6 Suppl 2: 1-2.
9. Zhang TD, Chen GQ, Wang ZG, Wang ZY, Chen SJ, Chen Z. Arsenic trioxide, a therapeutic agent for APL. *Oncogene* 2001; 20(49): 7146-53.
10. Miller WH, Jr., Schipper HM, Lee JS, Singer J, Waxman S. Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res* 2002; 62(14): 3893-903.
11. Snow ET. Metal carcinogenesis: mechanistic implications. *Pharmacol Ther* 1992; 53(1): 31-65.
12. Uslu R, Sanli UA, Sezgin C, Karabulut B, Terzioglu E, Omay SB, et al. Arsenic trioxide-mediated cytotoxicity and apoptosis in prostate and ovarian carcinoma cell lines. *Clin Cancer Res* 2000; 6(12): 4957-64.

13. Suen JL, Chuang YH, Tsai BY, Yau PM, Chiang BL. Treatment of murine lupus using nucleosomal T cell epitopes identified by bone marrow-derived dendritic cells. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10): 3250-9.
14. Dubois EL HR, Demopoulos HB, Teplitz R. NZB/NZW mice as a model of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1966; 195(4): 285-289.
15. Fu CL, Ye YL, Lee YL, Chiang BL. Effects of overexpression of IL-10, IL-12, TGF-beta and IL-4 on allergen induced change in bronchial responsiveness. *Respir Res* 2006; 7(1): 72.
16. Suen JL, Chuang YH, Chiang BL. In vivo tolerance breakdown with dendritic cells pulsed with U1A protein in non-autoimmune mice: the induction of a high level of autoantibodies but not renal pathological changes. *Immunology* 2002; 106(3): 326-35.
17. Lin LC, Chen YC, Chou CC, Hsieh KH, Chiang BL. Dysregulation of T helper cell cytokines in autoimmune prone NZB x NZW F1 mice. *Scand J Immunol* 1995; 42(4): 466-72.
18. Goldblatt F, Isenberg DA. New therapies for systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2005; 140(2): 205-12.
19. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. New therapies for systemic lupus erythematosus: cellular targets. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(1): 201-15, xi.
20. Wu WM, Lin BF, Su YC, Suen JL, Chiang BL. Tamoxifen decreases renal inflammation and alleviates disease severity in autoimmune NZB/W F1 mice. *Scand J Immunol* 2000; 52(4): 393-400.
21. von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol* 2005; 6(4): 338-44.
22. Ye YL, Suen JL, Chen YY, Chiang BL. Phenotypic and functional analysis of activated B cells of autoimmune NZB x NZW F1 mice. *Scand J Immunol* 1998; 47(2): 122-6.

23. Ishida H, Hastings R, Kearney J, Howard M. Continuous anti-interleukin 10 antibody administration depletes mice of Ly-1 B cells but not conventional B cells. *J Exp Med* 1992; 175(5): 1213-20.
24. Mihara M, Takagi N, Takeda Y, Ohsugi Y. IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/W F1 mice. *Clin Exp Immunol* 1998; 112(3): 397-402.

柒、圖

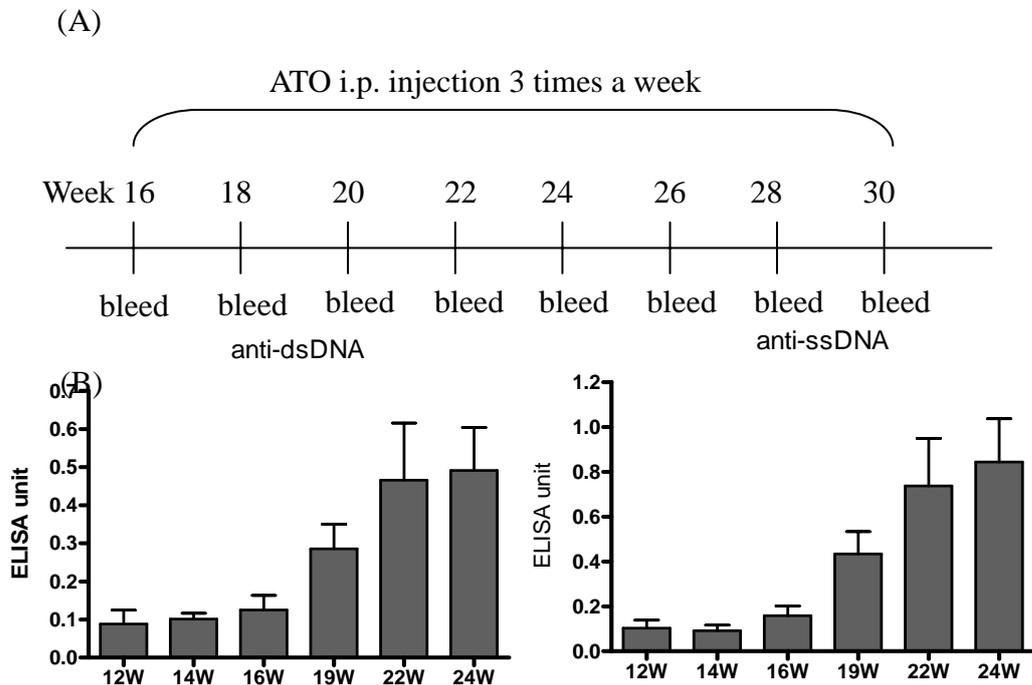


圖 1 在 NZB/W F1 的小鼠其抗 DNA 抗體會隨著其年紀的增加而逐漸升高

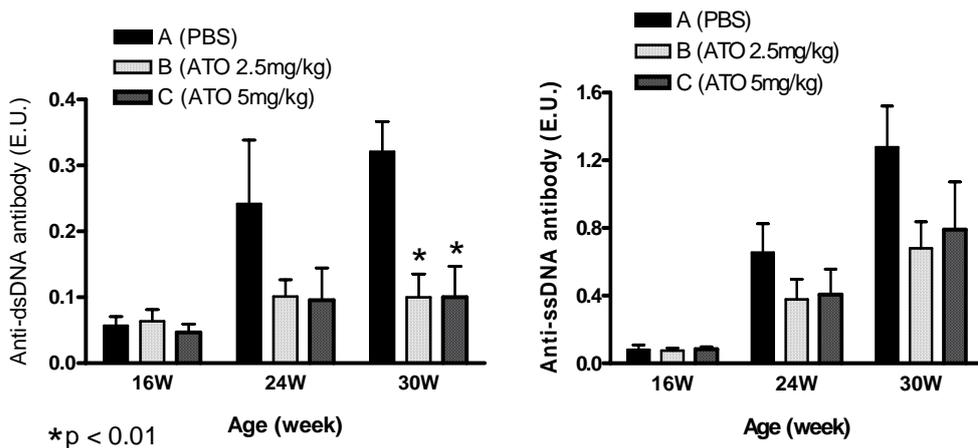


圖 2 NZB/W F1 小鼠則接受一週三次腹腔內注射的三氧化二砷，持續兩個月的期間（圖 2A）。在接受三氧化二砷治療的小鼠則可以觀察到其抗體逐漸下降，而且比起接受 PBS 治療的小鼠有統計上的意義（圖 2B）。

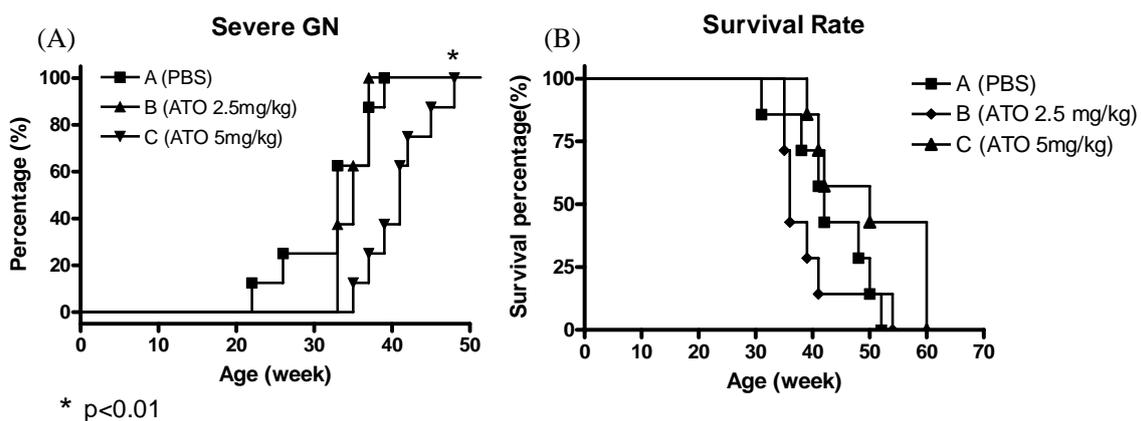


圖 3 三氧化二砷治療的小鼠可以觀察到其蛋白尿的嚴重度較低(圖 3A)，同時其存活率也來得較長(圖 3B)。

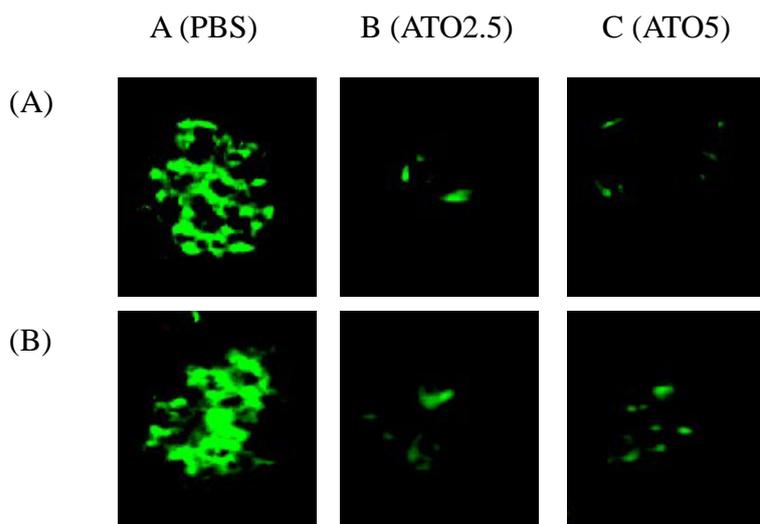


圖 4 三氧化二砷治療的小鼠，其腎臟也進一步利用螢光的檢查來測定是否有抗體及補體的沉積。

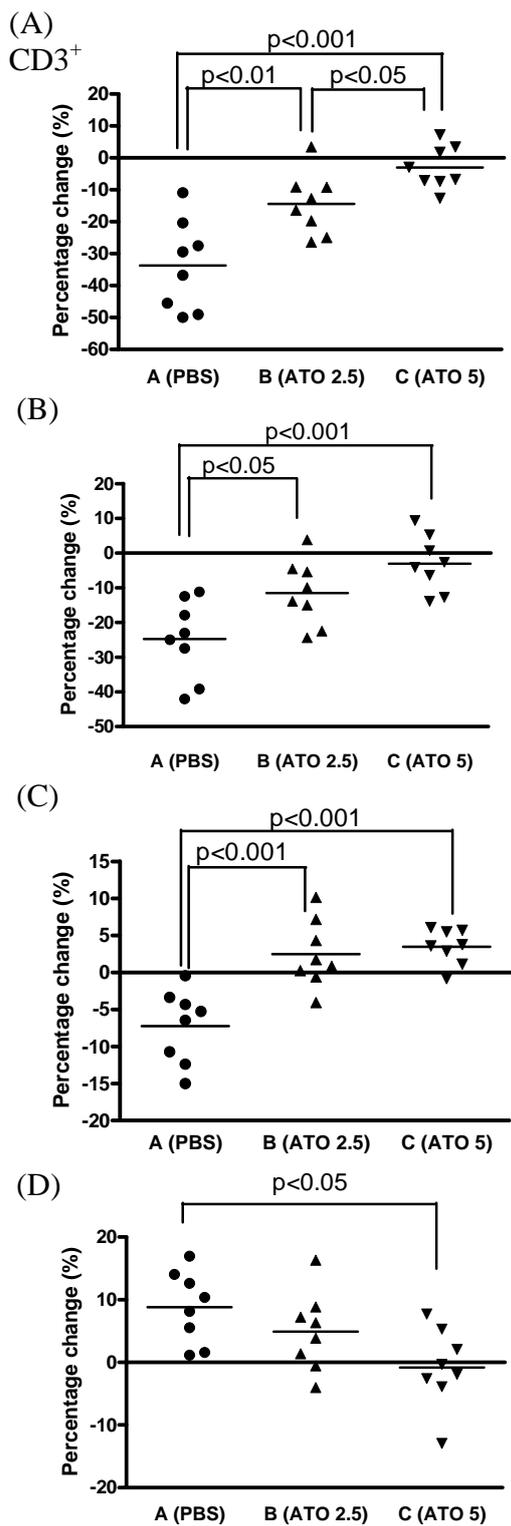


圖 5 為了了解三氧化二砷是否會影響到這些狼瘡小鼠的免疫細胞，我們將固定來抽血和分析小鼠血中的免疫細胞數目。其結果顯示在接受三氧化二砷治療的狼瘡小鼠，可以觀察到 B 細胞的數目下降，而相對的，CD4 陽性和 CD8 陽性的 T 細胞數目都有上升的情形。

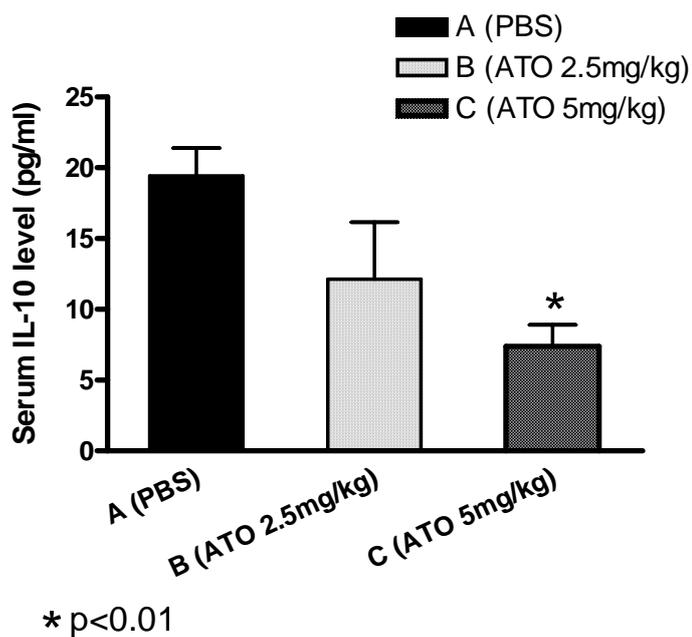


圖 6 我們在取得狼瘡小鼠的血後，分別測定其血液中細胞激素濃度，其中包括 IL-1、IL-6、TNF-a 和 IL-10 等細胞激素。結果發現 IL-1、IL-6 和 TNF-a 等濃度都沒有明顯的變化；但是 IL-10 的濃度在接受三氧化二砷治療的狼瘡小鼠卻有明顯增加的趨勢。